

**Revisión del papel de los probióticos en la patología gastrointestinal del adulto.**

**Review of the role of probiotics in gastrointestinal diseases in adult.**

**Ref. GASTROHEPATO-D-16-00222**

Dr. Juan J. Sebastián  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Royo Villanova  
Zaragoza

**Palabras clave (MeSH terms):**

Probiotics

Lactobacillus

Bifidobacterium

Clostridium difficile

Gastrointestinal Diseases

Diarrhea

Pouchitis

Irritable Bowel Syndrome

Constipation

Helicobacter pylori

Colitis, Ulcerative

Crohn Disease

**Abreviaturas:**

RS: Revisión Sistemática

MA: Meta-análisis

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

TGI: Tracto gastrointestinal

*C. difficile: Clostridium difficile*

DACD: Diarrea asociada a *Clostridium difficile*

DAA: Diarrea asociada a antibióticos

SII: Síndrome del intestino irritable

ECI: Estreñimiento crónico idiopático

*H. pylori: Helicobacter pylori*

CU: Colitis ulcerosa

EC: Enfermedad de Crohn

No hay conflictos de intereses.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los probióticos pueden actuar como agentes biológicos que modifican la microbiota intestinal y ciertos perfiles de citoquinas, lo que puede conllevar una mejoría en ciertos procesos gastrointestinales.

**Objetivos:** Realizar una Revisión basada en la Evidencia del papel de los probióticos en determinadas patologías gastrointestinales del adulto.

**Métodos de búsqueda:** Revisión realizada utilizando los descriptores, filtros y límites adecuados en la base de datos PubMed (MEDLINE)

**Criterios de selección:** Se han empleado los términos MeSH *Probiotics* [en el título] AND *Gastrointestinal Diseases*, con los siguientes límites o filtros: *Tipos de estudios:* Systematic Reviews, Meta-Analysis, Guideline, Practice Guideline, Consensus Development Conference (y Consensus Development Conference NIH), Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial y Clinical Trial; *Edad:* adultos (19 o más años); *Idioma:* en inglés y español; *En humanos*, y que dispusieran, al menos, de un *Abstract*

**Recogida y análisis de datos:** Se recuperaron los textos completos de todas las Revisiones Sistemáticas y meta-análisis directamente relacionados con el objetivo de la Revisión, así como los ensayos clínicos aleatorizados de los estudios que se consideraron relevantes y de calidad para realizar esta Revisión.

**Resultados principales:** Determinados probióticos, diferentes para cada proceso, se han demostrado eficaces y beneficiosos en caso de diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, pouchitis y en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

**Conclusiones de los autores:** Hay ciertas patologías gastrointestinales en las que se puede recomendar el uso de los probióticos, verdaderos agentes biológicos, y otras en las que no se ha demostrado beneficio.

## ABSTRACT

**Background:** Probiotics may act as biological agents that modify the intestinal microbiota and a certain cytokine profiles, which can lead to an improvement in certain gastrointestinal diseases.

**Objectives:** To conduct a Review about the evidence of the role of probiotics in certain gastrointestinal diseases in adults.

**Search methods:** Review using appropriate descriptor, filters and limits in the PubMed database (MEDLINE).

**Selection criteria:** MeSH terms used were *Probiotics* [in the title] AND *Gastrointestinal Diseases*, with the following limits or filters: *Types of studies:* Systematic Reviews, Meta-Analysis, Guideline, Practice Guideline, Consensus Development Conference (and Consensus Development Conference NIH), Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial and Clinical Trial; *Age:* Adults (19 or older); *Language:* English and Spanish; *In humans*, and with, at least, one Abstract.

**Collection and analysis of data:** Full texts of all the Systematic Reviews and meta-analysis directly related to the objective of the Review were obtained, as well as the Randomized Controlled Trial of the studies that were considered relevant and of good quality for the Review.

**Main results:** Certain probiotics, different for each process, have proven to be effective and beneficial in cases of acute infectious diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, *Clostridium difficile*-associated diarrhea, pouchitis and *Helicobacter pylori* eradication.

**Authors' conclusions:** There are certain gastrointestinal pathologies in which the use of probiotics, true biological agents, are recommended, as well as others where it has not been proven benefit.

El tracto gastrointestinal (TGI) humano alberga un complejo y dinámico ecosistema microbiano, el *microbioma gastrointestinal*, que se estima en más de 400 especies de bacterias diferentes (1), y que es responsable de funciones importantes, entre ellas actividades metabólicas, efectos tróficos sobre el epitelio intestinal e interacciones con el sistema inmune del huésped (2).

El término *microbioma* (anteriormente conocida como “flora intestinal”) se refiere a la totalidad de los microbios (bacterias, hongos, virus, etc.), sus elementos genéticos y las interacciones medioambientales en un entorno definido (3). El término fue introducido en el MeSH Database en 2014.

La microbiota actúa como barrera y previene la colonización de microorganismos oportunistas y patógenos (2). El microbioma intestinal es indispensable en la interacción entre el epitelio intestinal y el sistema inmune de la mucosa, y afecta al desarrollo y la homeostasis de la inmunidad mucosa normal (3).

Los *probióticos* se definen como “microorganismos vivos (o sus componentes) que, administrados en adecuadas cantidades, confieren un beneficio sobre la salud en el huésped (2-10). Esta es la definición propuesta por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la OMS. La Real Academia de la Lengua Española todavía no ha incorporado el vocablo probiótico a su Diccionario.

Los probióticos pueden ser ingeridos bajo el estado de cualquier suplemento alimenticio o como fármacos (3,5,7). Sin embargo, la mayoría de los productos comerciales derivan de las fuentes de alimentos, especialmente productos lácteos cultivados y fermentados (4). Están disponibles en múltiples formulaciones que pueden contener sólo uno o una combinación de varios probióticos, y cuya cantidad varía ampliamente entre productos (3).

Los microorganismos más usados como probióticos pertenecen al grupo de bacterias de ácido láctico (*Lactobacillus*) y *Bifidobacterium*, constituyentes importantes de la microbiota GI humana normal (1-4,7). Otros, menos usados, pero que también están siendo investigados por sus posibles funciones probióticas, son cepas de *Streptococcus*, *Escherichia coli* y *Bacillus* (2-4). También se emplean algunas levaduras no patógenas, como *Saccharomyces boulardii* (procedente del *Litchi chinensis*, una fruta tropical originaria del sur de China) que no se encuentran normalmente en el TGI (1-4,10).

Los probióticos mejoran el equilibrio nutricional y microbiológico del TGI (1). Actúan como vectores que entregan sus componentes activos en varios sitios diana del TGI (6) y cuyo destino y efectos difieren entre cepas (7). La mayoría de los efectos ocurren sólo cuando se ingieren microorganismos vivos (6), pero, a veces, puede no ser necesario para lograr beneficios (4).

Para que un probiótico sea efectivo debe sobrevivir al ambiente ácido del estómago y transitar a través del intestino, lo que, en parte, explica el requerimiento de que deben ser ingeridos en altas concentraciones (3). Su supervivencia durante el tránsito GI varía ampliamente (3,4,6), ya que depende de los géneros, especies, cepas, dosis ingerida, factores relacionados con el huésped (secreciones ácidas, biliares y pancreáticas) y del vector (alimentos, microencapsulación) (6).

Los probióticos difieren en su capacidad de resistir el ácido gástrico y la bilis, de colonizar el TGI y en la influencia que ejercen en las citoquinas secretadas por las células epiteliales intestinales. Como resultado, los beneficios clínicos observados en unos no son necesariamente generalizables a otros (4). La capacidad de adhesión a la mucosa intestinal también varía entre las cepas, favoreciendo la exclusión competitiva de patógenos y la inmunomodulación (6).

El probiótico apropiado debe ser seleccionado para cada indicación (3). Aunque los probióticos son percibidos y provocan respuestas de las células inmunes y/o intestinales, sus mecanismos de acción no están totalmente aclarados (4,8).

Los efectos beneficiosos de los probióticos en la función GI se atribuyen a la normalización de la permeabilidad, restauración de la microbiota, mejora de la función inmunológica de la barrera, regulación a la baja de la respuesta inmune proinflamatoria y reequilibrio de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (3).

El empleo de los probióticos en diferentes patologías se está generalizando cada vez más. Para recoger las principales investigaciones que se están llevando a cabo sobre los mismos, se dispone de una publicación periódica específica llamada *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, que tiene un factor de impacto de 1.283.

Los efectos beneficiosos de los posibles usos terapéuticos de los probióticos en las enfermedades gastrointestinales pueden ser considerables (y demostrados), posibles o anecdóticos. Entre los primeros, están la gastroenteritis aguda (viral), la diarrea asociada a antibióticos, la diarrea del viajero, la reservoritis o pouchitis, y el síndrome del intestino irritable (SII). Entre los segundos, el estreñimiento crónico idiopático (ECI; estreñimiento funcional, en la clasificación Roma IV), la gastritis crónica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la colitis ulcerosa (CU). Los beneficios han sido anecdóticos en otros procesos, como en la pancreatitis aguda, la colitis microscópica (colágena), en la enfermedad de Crohn (EC) o en la intolerancia a la lactosa, entre otros (3-6).

### **Estrategia de la Revisión**

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en la base de datos PubMed, de la US National Library of Medicine (pubmed.gov). Para realizar la revisión de las evidencias científicas, se han empleado los términos MeSH (Medical Subjects Headings) *Probiotics* [en el título] AND *Gastrointestinal Diseases*, con los siguientes límites o filtros: *Tipos de estudios:*

Systematic Reviews, Meta-Analysis, Guideline, Practice Guideline, Consensus Development Conference (y Consensus Development Conference NIH), Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial y Clinical Trial; *Edad*: adultos (19 o más años); *Idioma*: en inglés (no hay ningún estudio del papel general de los probióticos en patología GI en español); *En humanos*, y que dispusieran, al menos, de un *Abstract*. Todo ello, siguiendo las recomendaciones del trabajo de Shojania KG (11), pero utilizando, además de la herramienta Clinical Queries, la de Systematic Reviews.

Con esta estrategia de búsqueda, se recuperaron 51 estudios, de los que, a su vez, se seleccionaron 28, por su interés y después de descartar procesos infantiles y otros que quedaban fuera de los temas de interés de la Revisión (cáncer de colon, VIH, cirugía, uso concomitante con otros fármacos).

El resto de los estudios se seleccionaron tras buscar evidencias con la estrategia Probiotics[ti] AND cada uno de los descriptores MeSH de las entidades concretas revisadas (Diarrhea, Clostridium difficile, Pouchitis, Irritable Bowel Syndrome, Constipation, Helicobacter pylori, Colitis, Ulcerative, Crohn Disease).

Dado que el mayor Nivel de Evidencia y Grado de Recomendación corresponde a las Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, los datos más destacados y de aplicación en la práctica clínica extraídos de aquellos que han sido utilizados en la elaboración de este manuscrito, un total de 33 estudios, se han recogido en la Tabla 1.

En la Figura 1 se resume la estrategia de búsqueda de las evidencias y cómo se ha llevado a cabo la selección de las utilizadas en la redacción del manuscrito.

A continuación, se revisa el empleo de diferentes probióticos en las enfermedades gastrointestinales de los dos primeros grupos, en los que se recomiendan y se están utilizando actualmente, como se verá, con resultados variables.



## **Entidades nosológicas en las que los probióticos se están utilizando con considerables efectos beneficiosos**

### ***Diarrea aguda infecciosa***

La mayor parte de los estudios son en lactantes y niños. En una RS de la base de datos Cochrane (13) en la que se analizaron 63 estudios que incluían un total de 8.014 participantes, solamente 352 (4,4%) eran adultos de 19 o más años. En este MA se encontró que los probióticos reducen el riesgo global de la diarrea que dura cuatro o más días en un 59 % y la duración media de la misma en 25 horas. Los dos probióticos más comúnmente estudiadas fueron *Lactobacillus GG* y *S. boulardii*.

Pese a la gran variabilidad en la calidad metodológica de los ensayos, en general, los probióticos, con independencia de la cepa o cepas utilizadas, de las dosis, de las causas (bacteriana o vírica), de la gravedad o del país de estudio, demostraron ser seguros y eficaces en reducir la duración y gravedad de la diarrea, además de prevenir la progresión de la forma aguda (< 14 días) a la forma persistente, en contra del consenso general de que los efectos de los probióticos son específicos de la cepa y que los resultados obtenidos con un probiótico no pueden extrapolarse a otros organismos, incluyendo cepas relacionadas (14). Se necesitan estudios bien diseñados de regímenes de probióticos específicos en contextos también específicos, y con la mayor homogeneidad posible, para extraer conclusiones definitivas, si bien los resultados son esperanzadores (15)

### ***Diarrea asociada a antibióticos (DAA)***

En una RS de la literatura sobre el uso de los probióticos en el tratamiento de la DAA en adultos (18-64 años) y sujetos de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad), se analizaron 30 ensayos controlados aleatorizados que cumplieran con los criterios de inclusión

predefinidos. El MA de los mismos sugiere que la administración de probióticos como terapia adyuvante a los antibióticos se asocia con un menor riesgo de DAA en los adultos, pero no en las personas de edad avanzada (16). Estos resultados confirman los resultados de MA previos (17).

Dentro de los probióticos, han demostrado su eficacia en la prevención de la DAA *Lactobacillus rhamnosus* GG (18) y *Saccharomyces boulardii* (19), no así el yogurt (*Lactobacillus delbrueckii. bulgaricus* y *Streptococcus salivarius ssp. thermophilus*), como se comprobó en el estudio PROSPERO (20). Sin embargo, se precisan más estudios para conocer con precisión la dosis óptima de la preparación probiótica, el momento de la administración de éstos y la duración del tratamiento.

### ***Diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD)***

Los antibióticos son fármacos ampliamente prescritos que pueden causar perturbaciones en la microbiota gastrointestinal, lo que, a su vez, puede reducir la resistencia a algunos agentes patógenos tales como *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Esto puede dar lugar a una complicación grave, la diarrea asociada a dicho patógeno (DACD). Dado que los probióticos son microorganismos vivos, se cree que pueden equilibrar la microbiota gastrointestinal, evitando este trastorno.

En este sentido, varios estudios han demostrado que algunos probióticos son seguros y efectivos en la prevención de la DACD. Una RS de la Colaboración Cochrane (incluyendo 23 ensayos clínicos, con un total de 4213 participantes) sugiere que los probióticos reducen significativamente el riesgo de DACD en un 64%. La incidencia de la misma fue de 2,0% en el grupo probiótico, comparado con 5,5% en el grupo control sin tratamiento o con placebo (21).

Otra RS y MA, incluyendo 20 ECA y 3818 pacientes, demostró que los probióticos reducen la incidencia de DACD en un 66%. En una población con una incidencia de DACD asociada a antibióticos del 5%, la profilaxis probiótica impediría 33 episodios por cada 1000 personas (22).

Otro MA, que incluía 26 ECA con 7.957 pacientes, confirmó que el uso de probióticos reduce significativamente el riesgo de desarrollar DACD en un 60,5%. Los probióticos resultaron beneficiosos tanto en adultos como en niños (59,5% y 65,9% de reducción, respectivamente), especialmente entre los pacientes hospitalizados. *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, y una mezcla de probióticos eran todos beneficiosos en la reducción del riesgo de desarrollar DACD (23). También se han mostrado eficaces *Lactobacillus acidophilus* CL1285 y *L. casei* LBC80R (24).

Sin embargo, no todos los estudios han demostrado estos resultados: en un amplio ECA, que incluyó 2941 adultos con exposición a antibióticos, se comprobó que en los pacientes que recibieron probióticos (una preparación multicepa de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum*) no se redujo el riesgo de DACD (25).

En cuanto al tratamiento, un MA publicado en 2012 evaluó la eficacia de los probióticos en el tratamiento de la DACD, sugiriendo un beneficio de los mismos en el tratamiento de aquella (17), aunque muy pocos de los ensayos incluidos habían sido diseñados específicamente para evaluar dicho proceso.

### ***Diarrea del viajero***

En los viajeros es frecuente la diarrea aguda, variando entre el 5 y el 50% dependiendo del destino (3,6). La mayor parte de los casos (80%) son debidos a infecciones bacterianas, siendo la más común uno de los siete tipos de *E. coli* diarreogénica (2,3).

Un MA (26) mostró que algunos probióticos son seguros y eficaces en la prevención de la diarrea del viajero, estimando que hasta el 85% de estos casos se pueden prevenir con probióticos. Sin embargo, otro meta-análisis posterior (27) no confirmó estos resultados. *Saccharomyces boulardii* parece proteger significativamente en estos casos. *Lactobacillus rhamnosus* GG y una mezcla de probióticos compuesta por *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. bifidum* y *Streptococcus thermophilus* también produjeron un importante efecto protector frente al placebo (2,3,26).

### ***Reservoritis (pouchitis)***

La proctocolectomía con anastomosis ileo-anal y reservorio ileal es el tratamiento de elección para la reconstrucción de la continuidad intestinal en la colitis ulcerosa (CU) grave refractaria (y poliposis adenomatosa familiar) que requiere cirugía. A su vez, la complicación a largo plazo observada tras dicha intervención con más frecuencia es la inflamación aguda y/o crónica del reservorio ileal, es decir, la pouchitis o reservoritis: hasta el 46% de los pacientes con CU tienen al menos un episodio de pouchitis en los 5 primeros años tras la cirugía (28) y entre 10-15% de los pacientes con un reservorio ileoanal desarrollan una reservoritis grave que requiere el uso a largo plazo de antibióticos o la extirpación del mismo (29).

Algunas observaciones y el alto índice de respuesta a varios antibióticos soportan un importante papel de ciertas bacterias intestinales (aumento de las concentraciones de *Clostridium perfringens* y ausencia de *Streptococcus*) en la patogenia de la pouchitis y permiten hipotetizar que la administración de algunos probióticos pueden modificar la microbiota y restaurar la barrera mucosa intestinal y, por tanto, reducir el riesgo de inflamación de la mucosa del reservorio (4).

En este sentido, se han llevado a cabo diferentes estudios con determinados probióticos que confirman su eficacia y seguridad para mantener en remisión la inflamación del

reservorio conseguida tras el tratamiento antibiótico, de forma similar al ácido 5-aminosalicílico (30,31), así como en la prevención de la pouchitis aguda (32) y de la recurrencia de la pouchitis crónica tras el tratamiento de inducción con antibióticos (33).

Las mezclas probióticas utilizadas en los diferentes estudios fueron VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*; *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*; y *Streptococcus thermophilus*) (29,30); Trilac, que contiene *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, y *Bifidobacterium bifidus*, durante 9 meses; y Ecologic 825, una mezcla de cepas de *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis*, *B. lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. salivarius* y *Lactococcus lactis* (32), durante 8 semanas. En todos los casos, el índice PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) mejoró significativamente y los resultados fueron superiores al placebo.

Finalmente, una RS de la Colaboración Cochrane (34) concluyó que VSL#3 era más eficaz que el placebo en el mantenimiento de la remisión de la pouchitis crónica y en la prevención de la aparición de pouchitis.

### ***Síndrome de intestino irritable (SII)***

La fisiopatología del síndrome del intestino irritable (SII) es todavía desconocida. Sin embargo, varias líneas de datos epidemiológicos, fisiológicos y clínicos sugieren un papel para las bacterias intestinales en la patogenia de la enfermedad (35,36).

Además, hay estudios fisiológicos que han demostrado que la manipulación de la microbiota intestinal con probióticos pueden afectar ciertas funciones intestinales, como la motilidad y la sensibilidad, que parecen relevantes en la patogenia del SII (37).

Varias revisiones sistemáticas y meta-análisis (37-43), así como algunos ensayos clínicos (44,45), aunque otros no (46,47), parecen confirmar que determinados probióticos tienen efectos beneficiosos en el SII, de forma global, sobre el dolor y

distensión abdominales y la flatulencia, en comparación con el placebo, y pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

No obstante, en general, se trata de estudios muy heterogéneos, que analizan y comparan combinaciones y dosis de probióticos muy dispares, y algunos con deficiencias metodológicas importantes, por lo que no pueden establecerse recomendaciones generales.

Ninguna cepa o dosis específica de ningún probiótico analizado parece ser consistentemente eficaz para mejorar los síntomas del SII o la calidad de vida (46). Sin embargo, en algún estudio (48,49) se comprobó que los síntomas mejoraron de forma significativa en el grupo de pacientes que recibió *Bifidobacterium infantis* (35624) con respecto al placebo. Además, se produjo una normalización en la relación IL-10 / IL-12 en el suero, lo que sugiere que el probiótico puede ayudar a reducir un estado proinflamatorio asociado con el SII.

*Lactobacillus plantarum* es otro probiótico que se ha utilizado con buenos resultados, superiores al placebo, en el control de algunos síntomas en pacientes con SII. En concreto, la cepa DSM 9843 redujo significativamente la flatulencia (50) y las cepas LPO 1 (51) y 299V (52) redujeron de forma significativa el dolor abdominal.

Nuestro grupo de trabajo realizó dos meta-análisis para valorar el efecto de los probióticos en los síntomas generales del SII (53) y, en particular, en el dolor abdominal (54) concluyendo que los efectos beneficiosos que tienen los probióticos en cada síntoma del SII son probablemente específicos de la cepa.

Se precisan más datos, procedentes de ECA de alta calidad, en los que se traten perfiles y síntomas específicos para recomendar los probióticos en el manejo del SII.

## **Entidades nosológicas en las que los probióticos tienen posibles efectos beneficiosos**

### ***Estreñimiento crónico idiopático (ECI)***

Hay varios mecanismos de acción potenciales por los que los probióticos pueden ser beneficiosos en el estreñimiento funcional. En primer lugar, porque modifican la microbiota gastrointestinal, que está alterada en el estreñimiento (55). En segundo lugar, los metabolitos de los probióticos pueden alterar la motilidad intestinal (56), y, en tercer lugar, algunos probióticos aumentan la producción de ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta, reduciendo el pH luminal, lo que puede mejorar el peristaltismo del colon y acortar el tiempo de tránsito intestinal (57).

En base a estas evidencias, se ha hipotetizado sobre el posible efecto beneficioso de ciertos probióticos en el manejo del ECI. Para valorar el mismo, se han llevado a cabo varias revisiones sistemáticas y meta-análisis (42,58,59), que concluyen que, aunque los probióticos han demostrado algunos resultados prometedores en este sentido, en concreto un aumento de la media del número de deposiciones por semana, se precisan más ECA de calidad antes de recomendarlos de forma normalizada en el manejo del ECI.

### ***Infección por *Helicobacter pylori****

Cuando está recomendada la erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (60), la tasa de éxito se aproxima al 90% usando un tratamiento de primera línea, en particular con la terapia cuádruple concomitante sin bismuto, que tiene mejores resultados que la terapia triple clásica (61), y de alrededor del 70% con el tratamiento de segunda línea (62).

En 2007, Tong y cols (63), en un MA, demostraron que la administración de probióticos puede tanto mejorar la tasa de erradicación como reducir la incidencia de eventos adversos.

Posteriormente, diferentes estudios y meta-análisis lo han confirmado (64-68), de modo que el uso de probióticos para complementar la terapia erradicadora estándar en pacientes infectados con *H. pylori* puede llegar a aumentar la tasa de erradicación del microorganismo en alrededor del 13% y disminuir la tasa global de efectos adversos en aproximadamente un 41%, independientemente de la edad del paciente, género o la dosis de probióticos (66).

Entre los diferentes tipos de probióticos utilizados para mejorar los resultados de las terapias erradicadoras parece destacar *Lactobacillus reuteri* (69), que ha demostrado que puede inhibir la colonización de la mucosa gástrica humana por *H. pylori* (70), además de ser capaz de producir reuterina, un antibiótico de amplio espectro activo frente a *H. pylori* (71). La cepa DSM17648 de *L. reuteri* parece ser especialmente eficaz para ello (72).

La adición de *S. boulardii* también parece aumentar significativamente la tasa de erradicación, aunque estaba por debajo del nivel deseado de éxito (80%, frente al 71% en el grupo control). Con esta levadura también se redujeron significativamente algunos efectos secundarios relacionados con el tratamiento (73).

Se requiere una evaluación económica para establecer el índice coste-eficacia de la adición de probióticos al tratamiento de erradicación de *H. pylori*, puesto que ello, indudablemente, aumenta los costes del tratamiento.

### ***Colitis ulcerosa (CU)***

Pese a que, inicialmente, una RS de la Colaboración Cochrane (74), en 2011, había llegado a la conclusión de que no había pruebas suficientes para apoyar el uso de probióticos para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la CU, la mayoría de los estudios, pequeños, concluyen que los probióticos eran equivalentes o, cuando menos, no inferiores a la terapia estándar para mantener la remisión de CU (75).



En un ensayo (76), se informó que la terapia con *Lactobacillus GG* puede ser más efectiva que la estándar, con mesalazina, para prolongar el tiempo libre de recaída.

La mayoría de los estudios con probióticos en la CU se han realizado con VSL#3 o con *E. coli Nissle 1917* (77-79). Los resultados con dichos probióticos tienen una recomendación grado A para el mantenimiento de la remisión de la CU y grado B para la inducción de la remisión de la CU, de acuerdo con 4º Taller Trienal de Yale / Harvard sobre las recomendaciones sobre probióticos (80).

Así, *E. coli Nissle 1917* fue tan eficaz como una dosis baja de 5-ASA en la prevención de la recaída de la CU en adultos (81).

Un MA que incluía los ECA en los que se comparaba VSL#3 frente a los controles (placebo o 5-ASA) demostró un beneficio significativo de dicho probiótico frente a los controles para inducir la remisión de la CU (82). Otro MA posterior, en el que se comparaba VSL#3 con placebo, demostró unas tasas de remisión del 43.8% en los pacientes tratados con aquél versus del 24.8% en pacientes con placebo (83).

Previamente, otro ECA (84) encontró que los pacientes que recibieron VSL#3 tendían a experimentar una disminución de al menos el 50% en el índice UCDAI después de ocho semanas de tratamiento, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (63 frente al 41 por ciento). Las tasas de remisión también fueron superiores en el grupo VSL# 3 (48 frente a 32 por ciento). Sin embargo, los resultados histológicos no mejoraron significativamente con el tratamiento con VS #3.

Para terminar, aunque los beneficios con probióticos han sido, por lo general, anecdóticos, también se han hecho estudios con probióticos en la enfermedad de Crohn

### ***Enfermedad de Crohn (EC)***

La gran mayoría de los ECA que han empleado probióticos en EC se han llevado a cabo en sujetos con enfermedad inactiva (en remisión), para evitar la reactivación clínica y / o la recurrencia endoscópica.

Los estudios llevados a cabo con diferentes tipos de *Lactobacillus* (85-87) y con *Escherichia Coli Nissle 1917* (88,89) no han demostrado que ninguno de ellos sea superior al placebo en términos de evitar la recurrencia de la enfermedad.

Dos RS de la Colaboración Cochrane concluyeron que los datos disponibles no apoyaban la eficacia clínica del tratamiento probiótico en pacientes con EC, ni para la inducción (90) ni para el mantenimiento de la remisión (91).

Por otro lado, *Saccharomyces boulardii*, en un estudio (92), demostró que, junto con 2 g. diarios de mesalamina, era superior a 3 g. diarios de mesalamina solos en reducir las recidivas clínicas en pacientes con EC en remisión. Otro estudio posterior (93) no confirmó estos resultados.

En general, con la posible excepción de *Saccharomyces boulardii* en ciertas poblaciones (por ejemplo, los no fumadores), el tratamiento a largo plazo con microorganismos probióticos no parece que genere beneficios en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC (94).

En cuanto a inducir la remisión clínica, en general, no hay pruebas convincentes de que los probióticos muestren una capacidad significativa para aumentar la eficacia de los tratamientos convencionales en los pacientes con EC (94).

En la Tabla 1 se presentan los datos más destacados de todas las RS y MA utilizados para la preparación del artículo. De los mismos, pueden extraerse las siguientes conclusiones y recomendaciones:

1. La mayoría de los estudios revisados eran pequeños, y muchos tenían importantes limitaciones metodológicas, por lo que es difícil extraer conclusiones inequívocas respecto a la eficacia de los probióticos empleados. Se necesitan grandes ensayos clínicos controlados multicéntricos bien diseñados para aclarar el papel de probióticos específicos en diferentes poblaciones de pacientes bien definidos.
2. Existen considerables diferencias en la composición, las dosis, y la actividad biológica entre diversas preparaciones comerciales de probióticos, por lo que los resultados con una preparación no se pueden extrapolar a otros o todas las preparaciones probióticas.
3. Ninguna estrategia con un probiótico puede considerarse actualmente como el tratamiento primario estándar en ninguna de las patologías que se han revisado anteriormente.
4. Tras valorar la calidad y consistencia de las evidencias disponibles revisadas, en opinión del autor, determinados probióticos, diferentes para cada proceso, se han demostrado eficaces y beneficiosos en caso de diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, diarrea asociada a *Clostridium difficile*, pouchitis y en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*, en las que puede recomendarse su uso:
  - *Lactobacillus rhamnosus GG* y *S. boulardii* tienen claros efectos beneficiosos en acortar la duración y reducir la frecuencia de las deposiciones en la diarrea infecciosa aguda. De la misma forma, parece que disminuyen significativamente el riesgo de diarrea asociada a antibióticos y de diarrea asociada a *Clostridium difficile*. La suplementación con estos dos probióticos podría ser eficaz para aumentar las tasas de erradicación de *H. pylori*.

- VSL#3 en la prevención primaria y secundaria de la pouchitis, además de la terapia médica estándar.
- *E. coli Nissle 1917* parece prometedor en el mantenimiento de la remisión de la CU y podría ser considerado como una alternativa en pacientes intolerantes o resistentes a preparados de 5-ASA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medical treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(6):596-603.
2. Sullivan Å, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med* 2005; 257(1): 78-92.
3. Girardin M, Seidman EG. Indications for the Use of Probiotics in Gastrointestinal Diseases. *Dig Dis* 2011; 29(6):574-87.
4. R Balfour Sartor, MD. Probiotics for gastrointestinal diseases. En UpToDate. Revisión actualizada el 24 de agosto de 2015
5. Passariello A, Agricole P, Malfertheiner P. A critical appraisal of probiotics (as drugs or food supplements) in gastrointestinal diseases. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (6): 1055-64.
6. Islam SU. Clinical Uses of Probiotics. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ;95(5):e2658
7. Marteau P. Living Drugs for Gastrointestinal Diseases: The Case for Probiotics. *Dig Dis* 2006; 24 (1-2): 137-47.
8. Bergonzelli GE, Blum S, Brüssow H, et al. Probiotics as a Treatment Strategy for Gastrointestinal Diseases? *Digestion* 2005;72(1): 57-68.
9. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, et al. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 (7): 1674-82.
10. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: do we have a verdict? *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 17788-95.
11. Allen SJ. The Potential of Probiotics to Prevent *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015; 29 (1): 135-44.
12. Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *Eff Clin Pract*. 2001;4(4):157-62.
13. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD003048.
14. Rijkers GT, Bengmark S, Enck P, et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research. *J Nutr*. 2010 Mar;140(3):671S-6S
15. Geoffrey A. Preidis, Colin Hill, et al. Probiotics, Enteric and Diarrheal Diseases, and Global Health. *Gastroenterology*. 2011 Jan; 140(1): 8–14.
16. Jafarnejad S, Shab-Bidar S, Speakman JR, et al. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18-64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(4):502-13
17. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959-69.
18. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children and adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1149-57.
19. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793-801
20. Patro-Golab B, Shamir R, Szajewska H. Yogurt for treating antibiotic-associated diarrhea: Systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2015;31(6):796-800

21. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD006095
22. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Dec 18;157(12):878-888.
23. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27-37.
24. Maziade PJ, Andriessen JA, Pereira P, et al. Impact of adding prophylactic probiotics to a bundle of standard preventative measures for *Clostridium difficile* infections: enhanced and sustained decrease in the incidence and severity of infection at a community hospital. *Curr Med Res Opin*. 2013 ;29(10):1341-7
25. Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382(9900):1249.
26. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(2):97-105
27. Takahashi O, Noguchi Y, Omata F, et al. Probiotics in the prevention of traveler's diarrhea: meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2007 ;41(3):336-7
28. McLaughlin SD, Clark SK, Tekkis PP, et al. Review article: restorative proctocolectomy, indications, management of complications and follow-up – a guide for gastroenterologists. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 895–909
29. Turroni S, Vitali B, Candela M, et al. Antibiotics and probiotics in chronic pouchitis: a comparative proteomic approach. *World J Gastroenterol* 2010;16: 30–41.
30. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):21-35.
31. Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, et al. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2008;53(5):1278-84
32. Tomasz B, Zoran S, Jarosław W, et al. Long-term use of probiotics *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study. *Biomed Res Int*. 2014;2014:208064.
33. Persborn M, Gerritsen J, Wallon C, et al. The effects of probiotics on barrier function and mucosal pouch microbiota during maintenance treatment for severe pouchitis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 ;38(7):772-83
34. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001176.
35. Ringel Y, Carroll IM. Alterations in the intestinal microbiota and functional bowel symptoms. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009;19:141–150.
36. Salonen A, de Vos WM, Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives. *Microbiology*. 2010;156:3205–3215.
37. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 2010;59:325–332

38. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1033–1049.
39. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:15.
40. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2650–2661.
41. Parkes GC, Sanderson JD, Whelan K. Treating irritable bowel syndrome with probiotics: the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2010;69:187–194.
42. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–61
43. Ringel Y, Ringel-Kulka T. The rationale and clinical effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45 Suppl:S145-8
44. Lorenzo-Zúñiga V, Llop E, Suárez C, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8709-16
45. Yoon JS, Sohn W, Lee OY, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(1):52-9
46. McKenzie YA, Thompson J, Gulia P, et al. (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association). British Dietetic Association systematic review of systematic reviews and evidence-based practice guidelines for the use of probiotics in the management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet.* 2016. Jun 6. doi: 10.1111/jhn
47. Begtrup LM, de Muckadell OB, Kjeldsen J, et al. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome--a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(10):1127-35
48. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581-90.
49. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541-51.
50. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(5): 1231-8.
51. Saggioro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(6 Suppl): S104-6
52. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(5): G799-807
53. Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(1):19-36.

54. Ortiz Lucas, Maria; Tobías, Aurelio; Saz Peiró, Pablo and Sebastián, Juan José. Probiotics for Specific Treatment of Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review. *Rev Col Gastroenterol* 2014;29 (2):146-155
55. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005;37:838–49.
56. Quigley EM. Bacteria: a new player in gastrointestinal motility disorders— infections, bacterial overgrowth, and probiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:735–48.
57. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, et al. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1057–64.
58. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1075-84
59. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol.* 2010;16(1):69-75
60. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, et al. III Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(5):340-74
61. Campillo A, Ostiz M, Amorena E, et al. La Iglesia M. Cuadruple concomitant non-bismuth therapy vs. classical triple therapy as first line therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Med Clin (Barc).* 2016. pii: S0025-7753(16)30165-8
62. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 313-325
63. Tong JL, Ran ZH, Shen J, et al. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155-168
64. Asad I. Dajani, Adnan M. et al. Do Probiotics Improve Eradication Response to *Helicobacter Pylori* on Standard Triple or Sequential Therapy? *Saudi J Gastroenterol.* 2013; 19(3): 113–120.
65. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother.* 2011;45(7-8):960-6
66. Min-Min Zhang, Wei Qian, Ying-Yi Qin, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(14): 4345-4357
67. Ma F, Zhou C, Wang J, et al. Probiotics in the treatment of peptic ulcer infected by *helicobacter pylory* and its safety. *Pak J Pharm Sci.* 2015;28(3 Suppl):1087-90
68. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(8):445-53.
69. Dore MP, Goni E, Di Mario F. Is There a Role for Probiotics in *Helicobacter pylori* Therapy? *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(3):565-75.
70. Mukai T, Asasaka T, Sato E, et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105-10



71. Dore MP, Soro S, Rocchi C, et al. Inclusion of *Lactobacillus Reuteri* in the Treatment of *Helicobacter pylori* in Sardinian Patients: A Case Report Series. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3411
72. Holz C, Busjahn A, Mehling H, et al. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2015;7(2):91-100
73. Szajewska H, Horvath A, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* supplementation and eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1237-45
74. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD007443.
75. Do VT, Baird BG, Kockler DR. Probiotics for maintaining remission of ulcerative colitis in adults. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):565-71.
76. Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1567-74.
77. Derikx LA, Dieleman LA, Hoentjen F. Probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):55-71
78. Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the Management of Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S50-5.
79. Meijer BJ, Dieleman LA. Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S139-44.
80. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, et al. Recommendations for Probiotic Use--2015 Update: Proceedings and Consensus Opinion. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S69-73.
81. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53(11):1617-23
82. Jonkers D, Penders J, Masclee A, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs*. 2012;72(6):803-23
83. Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(9):1562-7.
84. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2218-27.
85. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, et al. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut*. 2002;51(3):405-9.
86. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, et al. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2004;4:1-5.
87. Marteau P, Lémann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut*. 2006;55(6):842-7

88. Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol*. 1997;25(4):653-8.
89. Guslandi M. Role of Probiotics in Crohn's Disease and in Pouchitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1:S46-9
90. Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; :CD006634.
91. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004826.
92. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45(7):1462-4
93. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, et al. . FLORABEST Study Group. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(8):982-7.
94. Lichtenstein L, Avni-Biron I, Ben-Bassat O. Probiotics and prebiotics in Crohn's disease therapies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):81-8